Aus der experimentell-biologischen Abteilung des
Pathologischen Instituts der Universität Berlin
Leiter: Prof. Dr. A. Bickel

Vermehrte Milchsäureausscheidung durch den Harn bei der Avitaminose als Beweis für die Störung des Kohlehydratstoffwechsels und die Beeinflussung dieser Milchsäureausscheidung durch Insulin

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde an der
Friedrich-Wilhelm-Universität zu Berlin

Vorgelegt von

Lilly Rosenwald
aus Temesvar (Rumänien)

Mit Genehmigung der Friedrich-Wilhelm-Universität
zu Berlin

Tag Promot. 16.4.27.

Verlagsbuchhandlung Julius Springer in Berlin W 9
1926

Dekan: Geh. Medizinalrat Prof. Dr. Goldscheider

Referent: Prof. Dr. A. Bickel
Korreferent: Prof. Dr. O. Lubarsch

Tag der Promotion:

Sonderabdruck aus „Biochem. Zeitschrift", Bd. 168, Heft 4/6, 1926

Vermehrte Milchsäureausscheidung durch den Harn bei der Avitaminose als Beweis für die Störung des Kohlehydratstoffwechsels und die Beeinflussung dieser Milchsäureausscheidung durch Insulin.

Im Laufe ihrer Untersuchungen über den Stoffwechsel bei der Avitaminose fanden *A. Bickel* (1) (16) und seine Mitarbeiter:

1. daß der Körper der avitaminösen Tiere trotz reicher und sogar überreicher Nahrungszufuhr und praktisch quantitativer Resorption der gemischten Nahrung progressiv abmagert;

2. daß im Gegensatz zu diesem gesteigerten Umsatz der Sauerstoffverbrauch, gemessen am Gaswechsel, leicht abnimmt;

3. daß ein Teil des Kohlenstoffs, der in der Norm den Körper als Kohlensäure durch die Lungen verläßt, bei der Avitaminose durch die Nieren mit dem Harn als „dysoxydabler Kohlenstoff" ausgeschieden wird, was zu einer leichten Steigerung des Quotienten C/N im Harne führt. (Bei der Avitaminose wird also mehr stickstofffreies Material umgesetzt als in der Norm, neben einer Steigerung des Umsatzes von stickstoffhaltigem Material.)

Bickel (1) kommt auf Grund dieser Feststellungen zu dem Schluß, daß es in der Tat einen „inneren Hunger" geben muß, wie es von *Chossat* (2) zum erstenmal vermutet wurde, bei welchem der Körper, die Gewebe, nicht die Fähigkeit besitzen, eine ausreichende, quantitativ

resorbierte Nahrung intermediär zu bearbeiten, zu assimilieren, deren Energiegehalt sich voll nutzbar zu machen.

Der Gewichtsverlust der avitaminösen Versuchstiere beruht in erster Linie auf Einschmelzung der Fettdepots. Aber auch die Kohlehydratreserven werden eingeschmolzen, denn die Leber der Tiere verarmt an Glykogen. Der ganze Körper verliert sein Fett, worauf die großartige Abmagerung der Tiere in erster Linie zurückzuführen ist. Die Eiweißverluste sind geringer, denn die Negativität des Stickstoffwechsels ist unerheblich. In den Intermediärstoffwechsel gelangen also nicht nur die Nahrungsbestandteile, bestehend aus Fett, Kohlehydraten und Eiweißstoffen, hinein, sondern auch die körpereigenen, mobilisierten Fette, Kohlehydrate und Eiweißstoffe; an den Verbrennungen nehmen aber die Kohlehydrate immer weniger teil, was aus dem Sinken des respiratorischen Quotienten zu schließen ist. Das reimt sich mit der Tatsache gut, daß bei der Avitaminose im Harne unoxydierte stickstofffreie oder sehr stickstoffarme Kohlenstoffverbindungen vermehrt ausgeschieden werden, deren Natur man zwar noch nicht kennt, aber von denen man vermuten kann, daß sie dem Kohlehydratstoffwechsel angehören [*A. Bickel* (16).]

Die Arbeiten von *Morinaka* (3) aus dem *Bickel*schen Laboratorium haben gezeigt, daß die flüchtigen Fettsäuren im Harne nicht vermehrt sind. *Händel* (4) fand auch keine Vermehrung der Acetonkörper, der β-Oxybuttersäure im Harne avitaminöser Tiere, keine Ketonurie, keine Acidosis. Die Stoffwechselstörung kann also weder im Eiweiß noch im Fettstoffwechsel gesucht werden. So kam *A. Bickel* auf die Vermutung, die Störung müsse auf einer unvollkommenen Oxydation der Kohlehydrate beruhen, und der „dysoxydable Kohlenstoff" müsse diesen oder ihren Abbauprodukten angehören.

Nun wurde die Frage aufgeworfen, in welcher Phase der Kohlehydratstoffwechsel gestört sei, d. h. auf welcher Stufe des Kohlehydratumsatzes eine Unterbrechung oder Störung stattfindet, welchen intermediären Stoffen des Kohlehydratabbaues bzw. der Kohlehydratsynthese (diese beiden sind ja eng miteinander verbunden!) der vermehrte dysoxydable Harnkohlenstoff angehörte? Das Verhalten des respiratorischen Gaswechsels, die Verminderung der Sauerstoffaufnahme ließ darauf schließen, daß die Störung den oxydativen, den aeroben Teil des Kohlehydratstoffwechsels betrifft. Wenn diese Annahme richtig war und die erste Phase des Zuckerabbaues, die anaerobe Phase: die Glykolyse, ungestört verlief, dann mußten die Endprodukte dieser Glykolyse im Körper eine Vermehrung erfahren. Als „Endprodukte" können wir aber bloß die Nebenprodukte betrachten. Ein Blick auf das folgende Schema [aus *Neubergs* (5): Der Zucker-

umsatz der Zelle] zeigt uns, welche Stoffe wir hier in Betracht ziehen müssen.

α) $C_6H_{12}O_6 - 2\,H_2O = C_6H_8O_4$ (Methylglyoxal-aldol).

β) $C_6H_8O_4 = 2\,CH_2{:}C(OH).CHO$ bzw. $2\,CH_3.CO.COH$ (Methylglyoxal).

γ) $CH_2{:}C(OH).COH + H_2O + H_2$

$CH_2{:}C(OH).COH \qquad O$

$= CH_2OH.CHOH.CH_2OH$ (Glycerin) +

$CH_2{:}C(OH).COOH$ bzw. $CH_3.CO.COOH$ (Brenztraubensäure).

δ) $CH_3.CO.COOH = CO_2 + CH_3.COH$ (Acetaldehyd).

ε) $CH_3.CO.COH \quad O \quad CH_3.CO.COOH$ (Brenztraubensäure)

$+ \;|\; =$

$CH_3.COH \qquad H_2 \quad CH_3.CH_2OH$ (Äthylalkohol)

Als Nebenprodukte entstehen also Glycerin + Acetaldehyd in kleinen Mengen. Die Brenztraubensäure wird gebildet, um wiederum zu Kohlenoxyd und Acetaldehyd zu zerfallen. Die Entstehung der Milchsäure fügt sich ungezwungen diesem Schema ein, wenn man annimmt, daß ein kleiner Teil des Methylglyoxals durch eine innere Dismutation zu weiter nicht angreifbarer Milchsäure „*stabilisiert*" wird:

$$\begin{matrix} CH_3.CO & H_2 & CH_3.CHOH \\ + & | & = \quad | \\ COH & O & COOH \end{matrix}$$ (Milchsäure),

wie *Neuberg* den Vorgang auf Grund der von ihm aufgefundenen, das Methylglyoxal hydralisierenden Fermente nennt. [Vgl. *Neuberg* (5): Der Zuckerumsatz der Zelle].

Die Milchsäure wird also auf anaerobem, rein fermentativem Wege glykolytisch nicht weiter abgebaut; hier muß die oxydative Phase des Zuckerstoffwechsels einsetzen.

Gerade diese oxydative Phase schien aber bei der Avitaminose unvollständig zu verlaufen (s. das über den Gaswechsel Gesagte). Von einem eigentlichen Sauerstoffmangel kann nicht die Rede sein, da der Luftsauerstoff den Geweben des Organismus bei der Avitaminose zur freien Verfügung steht. Es liegt an den Geweben, diesen in genügendem Maße auszunutzen. Die Respirationsversuche hatten gezeigt, daß jene dazu nicht fähig waren. Es lag offenbar ein innerer Sauerstoffmangel vor, ein Sauerstoffmangel der Gewebe, bedingt durch die Unfähigkeit der Gewebselemente, den Sauerstoff, der ihnen zugeführt wurde, in ausreichender Weise auszunutzen. Nichts aber sprach für eine gestörte Glykolyse; im Gegenteil sprach die Verarmung des Körpers an Glykogen für eine reichliche Mobilisation von Kohlehydraten. Es lag also die Annahme nahe, daß 1. bei der Avitaminose der oxydative Teil des Kohlehydratstoffwechsels gestört war, wobei die Glykolyse

im wesentlichen normal verlief, daß 2. bei der Reversibilität der Hauptreaktionen (Abbau und Aufbau) die Störung chemisch bloß an den Nebenprodukten faßbar sein würde und man gewissermaßen als Indikator für diese Störung im Hauptverkehr eine Stauung in den Nebenstraßen, eine vermehrte Milchsäureproduktion erwarten dürfte.

Ich habe daher den Milchsäuregehalt des Harnes avitaminöser Hunde geprüft und dabei eine beträchtliche Erhöhung desselben gefunden.

Die Milchsäurebestimmungen sind nach der Methode von *Fürth-Charnass* (6) gemacht, wobei die Milchsäure in schwefelsaurer Lösung mit Kaliumpermanganat zu Acetaldehyd oxydiert wird. Der Acetaldehyd wird in einer Vorlage von Kaliumbisulfit von bekanntem Jodwert aufgefangen und durch Rücktitration jodometrisch bestimmt (näheres siehe *Fürth-Charnass*, diese Zeitschr. **26**, 199, 1910).

Hund 1 wurde durch eine auf sein Anfangskörpergewicht berechnete, kalorisch ausreichende tägliche Nahrung, bestehend aus 40 g Reis, 25 g Weizeneiweiß, 15 g Schweinefett, 1,5 g Salzgemisch, vom 19. Mai 1925 an avitaminös ernährt und im frühen Stadium der Avitaminose untersucht. Aus der Tabelle I sowie aus der Ausscheidungskurve (Abb. 1) ist ersichtlich,

Tabelle I. Hund 1 (Anfangsstadium der Avitaminose).

Datum	Körpergewicht g	Harnmenge ccm	Absolute Milchsäuremenge mg	Milchsäurekonzentration mg-Proz.	Bemerkungen
1925					
19. V	6250	260	17,1	6,6	
20. V	6250	330	20,8	6,3	
6. VI.	5700	385	108,6	28,2	
7. VI.	5600	380	105,5	27,7	Insulin
8. VI.	5660	—	—	—	subkutan
9. VI.	5600	420	132,2	31,4	
10. VI.	5600	325	81,0	25,0	
11. VI.	5570	408	114,0	27,9	
12. VI.	5600	282	98,9	35,0	

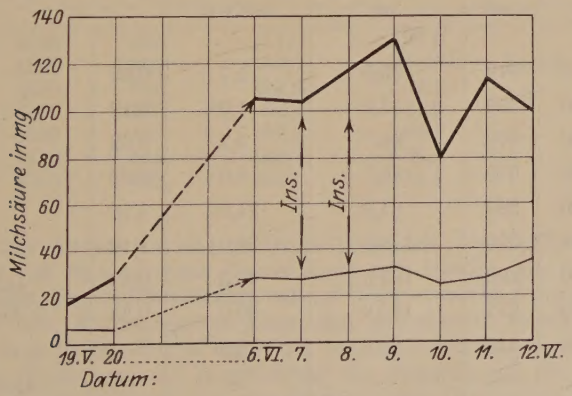

Abb. 1.
——— Absolute Milchsäuremenge.
——— Proz. Konzentration der Milchsäure.

daß die absoluten Milchsäuremengen im Tagesharn von 17,1 bis 20,8 mg nach 2 Wochen auf 108,6 bis 105,5 mg gestiegen sind. Die Milchsäurekonzentration (d. h. die auf 100 ccm Harn berechnete Milchsäuremenge), die zu Anfang der avitaminösen Ernährung 6,6 bis 6,3 mg-Proz. betrug, stieg in derselben Zeit auf 28,2 bis 27,7 mg-Proz. an. Die Kurve der Konzentration zeigt also einen gewissen Parallelismus mit der der Tagesausscheidungen.

Es wurde bei dem Hunde weiter die Wirkung des Insulins geprüft, da in Parallelversuchen an einem anderen Hunde von *Bickel* und *Kauffmann-Cosla* (17) gefunden worden war, daß die Ausscheidung des dysoxydabeln Kohlenstoffs bei der Avitaminose durch Insulin vermindert wurde. Ein Blick auf die Kurve (Abb. 1) zeigt uns, daß auch die Milchsäureausscheidung durch Insulin abnimmt, um nach Aufhören der Insulinwirkung wieder zuzunehmen. Auffallend ist, daß die Abnahme der Milchsäureausscheidung erst am zweiten Tage nach der letzten Insulininjektion zustande kommt.

Hund 2 zeigte uns ein ähnliches Verhalten. Dieser bekam als tägliche Nahrung 40 g Reis, 35 g Weizeneiweiß, 15 g Schweinefett und 1,5 g Osborne-Salzgemisch. Wir finden in frühen Stadien der Avitaminose Milchsäurewerte von 35 bis 40,7 mg im Tagesharn. Dementsprechend finden wir Konzentrationen von im Mittel 4,5 mg-Proz. Nach 3 Monaten, also im Stadium der schweren Avitaminose finden wir 81,9 bis 115,2 bis 185,6 mg absolute Tagesmengen und die Konzentrationen auf 21,0 bis 36,0 bis 40,3 mg-Proz. gestiegen (siehe Tabelle II und Kurve Abb. 2); auch hier macht die Kurve der Konzentrationen die Bewegungen der Kurve der absoluten Werte mit geringerer Amplitude mit. Auch in diesem Versuche finden wir nach subkutaner Injektion von Insulin einen Abfall der ausgeschiedenen Milchsäuremengen von 185,6 bis auf 68,8 mg, um dann, nach Aufhören der Insulinwirkung, wieder auf 143,4 bzw. 168,0 mg (absolut) zu steigen. Auch hier erfolgt Abnahme der Konzentration nach Insulin.

Tabelle II.

Hund 2. (Tiefe Avitaminose.)

Datum	Körpergewicht g	Harnmenge ccm	Absolute Milchsäuremenge mg	Milchsäurekonzentration mg-Proz.	C : N	Bemerkungen
1925						
10. III.	6000	610	35,0	5,7	0,49	
11. III.	5900	350	35,0	1,0	0,49	
20. III.	6000	870	46,7	5,3	0,62	
21. III.	6030	770	46,7	6,0	0,62	
2. VI.	4930	390	81,9	21,0	1,10	
3. VI.	4900	320	115,2	36,0	1,10	
4. VI.	4700	460	185,6	40,3	0,49	Insulin
5. VI.	4650	377	150,8	40,0	0,35	5 Einheiten
6. VI.	4550	415	68,8	16,5	—	
7. VI.	—	—	—	—	—	Durchfall
8. VI.	4500	685	143,4	20,9	—	
9. VI.	4550	375	168,0	44,8	—	

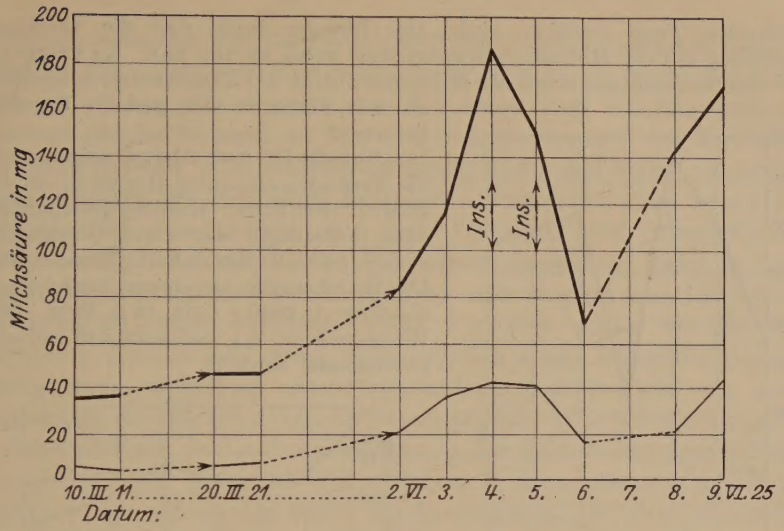

Abb. 2.
——— Absolute Milchsäuremenge.
——— Proz. Konzentration der Milchsäure.

Um zu prüfen, ob es sich nicht um Zufallsbefunde bei der Insulinwirkung gehandelt hat, wurde nun bei demselben Hunde nach 5 Tagen der Insulinversuch wiederholt (s. Tabelle III und Abb. 3).

Tabelle III.

Hund 2. (Tiefe Avitaminose.)

Datum	Körpergewicht g	Harnmenge ccm	Absolute Milchsäuremenge mg	Milchsäurekonzentration mg-Proz.	Bemerkungen
1925					
14. VI.	4520	340	111,0	35,5	
15. VI.	4500	360	160,0	44,5	Insulin 5 Einheiten
16. VI.	4500	690	192,0	22,1	
17. VI.	4500	410	86,4	21,0	
18. VI.	4500	540	166,2	30,7	
19. VI.	4470	445	162,2	36,4	
20. VI.	4500	490	152,7	31,1	

Auch hier finden wir das bisherige Verhalten; von 192,7 mg erfolgte ein Absturz auf 86,4 mg nach Darreichung von Insulin, um dann wieder, nach Aufhören der Insulinwirkung, bis auf Werte von 166,2 mg anzusteigen. Die Kurve der Konzentration zeigt den gewohnten Parallelismus mit geringerer Amplitude. Die Kurven der beiden Versuche zeigen im Prinzip ein gleiches Verhalten; die Auswirkung des Insulins auf die Milchsäureausscheidung tritt zögernd ein; die Senkung des Quotienten C : N durch Insulin kann schon früher da sein, am Insulintage selbst, während die Verminderung der Milchsäureausscheidung erst am folgenden bzw. zweit-

folgenden Tage deutlich wird. Das beweist auch, daß die Quotienterhöhung mit der Milchsäureausscheidung wenig zu tun hat. Es kann sich bei den Beobachtungen an der Milchsäure nicht um Zufallsbefunde handeln, da alle Versuche das gleiche Ergebnis lieferten.

Tabelle IV und Abb. 4 zeigen noch die Versuche an einem Hunde 3, der bei relativ reichlicher Kohlehydratnahrung ohne Fettzulage, aber durch Orangesaftzugabe partiell vitaminhaltig ernährt war. Der Hund wurde bei einem Gewicht von annähernd 4000 g mit 45 g Reis, 25 g Weizeneiweiß, 1 g Salzgemisch, 60 ccm Orangensaft ernährt.

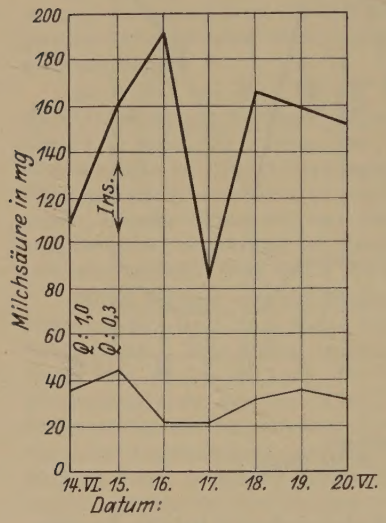

Abb. 3.
Hund 2. (Tiefe Avitaminose.)
——— Absolute Milchsäuremenge.
——— Proz. Konzentration der Milchsäure.

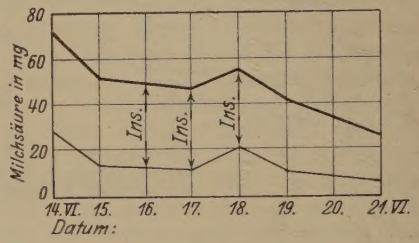

Abb. 4.
——— Absolute Milchsäuremenge.
——— Proz. Konzentration der Milchsäure.

Tabelle IV. Hund 3. (Fütterung ohne Faktor A.)

Datum	Körpergewicht g	Harnmenge ccm	Absolute Milchsäuremenge mg	Milchsäurekonzentration mg-Proz.	Bemerkungen
1925					
14. VI.	3850	250	73,7	29,5	
15. VI.	3720	385	53,9	14,0	
16. VI.	3800	340	—	—	Insulin 2 Einheiten
17. VI.	3750	370	48,1	13,0	„ 4 „
18. VI.	3770	260	54,6	21,0	„ 4 „
19. VI.	3800	365	43,8	12,0	
20. VI.	—	—	—	—	
21. VI.	3700	445	26,7	6,0	

Wir finden hier schon im Anfang der Fütterung etwas höhere Milchsäurewerte als bei den anderen Hunden, was auf die reichere Kohlehydratzufuhr zurückzuführen sein wird. Wir sehen außerdem, daß die nicht aufsteigende Kurve der Milchsäureausscheidung durch drei Insulintage nur eine ganz schwach absteigende Tendenz bekommen hat.

Dieser Versuch zeigt erstens, daß das Fehlen des Faktors A keinen Einfluß auf die Milchsäureausscheidung bei einem nur mit den Faktoren B und C ernährten Hunde hat, zweitens, daß auf die normale

Milchsäureausscheidung das Insulin höchstens einen ganz abgeschwächten Einfluß hat. Zugleich zeigt auch dieser Versuch in Verbindung mit den bekannten Beziehungen des B-Faktors zum Kohlehydratstoffwechsel (Beobachtungen an Tauben), daß Anwesenheit des B-Faktors die pathologische Milchsäureausscheidung durch den Harn verhindert. Das Verhalten der Milchsäure im Harne avitaminöser Tiere zeigt einen auffallenden Parallelismus mit dem Verhalten des „dysoxydablen Kohlenstoffs" überhaupt. Die Milchsäureausscheidung steigt im Verlaufe der Avitaminose beträchtlich an und reagiert auf Insulindarreichung mit einer vorübergehenden Abnahme, genau wie der dysoxydable Kohlenstoff, wenn auch zeitlich etwas zögernder als die Hauptmasse desselben. Auch aus anderen Gründen sind wir nicht berechtigt, die Milchsäure mit dem dysoxydablen Kohlenstoff schlechthin zu identifizieren, da die absoluten Mengen der Milchsäure zu gering sind, um die erhöhten Werte des dysoxydablen Kohlenstoffs ganz zu liefern. (Selbst wenn wir etwaige Fehler der Methodik mit 100 Proz. in Anrechnung brächten, würden die gefundenen absoluten Milchsäurewerte zu klein sein, um das Phänomen des erhöhten Quotienten ganz zu erklären, trotz der starken relativen Vermehrung.) Man kann daraus den Schluß ziehen, daß die Milchsäure zwar einen Teil des dysoxydablen Kohlenstoffs ausmacht, daß man aber annehmen muß, daß neben ihr noch andere Zeischenprodukte des Kohlehydratstoffwechsels in vermehrter Menge zur Ausscheidung gelangen, die auch prompter als die pathologische Milchsäureausscheidung durch Insulin redressiert werden. Die Vermehrung der Milchsäure dient als Indikator dafür, daß bei der Avitaminose in der Tat der *Kohlehydratstoffwechsel* eine Störung erlitten hat. Die Beziehungen der Milchsäure zum Kohlehydratstoffwechsel sind bekannt [*O. Fürth* (6)]. Das Reagieren auf Insulin kann ebenfalls als Beweis dafür betrachtet werden, daß die Störung im Kohlehydratumsatz liegt, denn wie vom Diabetes her bekannt ist, greift das Insulin eben doch vorzüglich in den Kohlehydratstoffwechsel ein. Wir können aber noch weitergehende Schlüsse auf die *Art der Störung* ziehen. Es ist die Annahme bestätigt, daß bei der Avitaminose der oxydative Anteil des Zuckerstoffwechsels gestört ist. Es handelt sich offenbar um eine Störung, die in die Gewebe lokalisiert werden muß, um einen inneren Sauerstoffmangel der Gewebe, wobei die unvollständig verbrannten Kohlenstoffverbindungen im Harne zutage treten, und die in ihnen enthaltenen chemischen Energien für den Körper verloren gehen. Diese andauernden Defizite sind es, die zu der Verelendung des Körpers führen. Wir bekommen auf diese Weise eine neue Auffassung von der Kachexie im allgemeinen, wodurch sie auch bedingt sein mag.

Wir finden in der Literatur viele Hinweise auf das Auftreten von Milchsäure im Harne bei Vergiftungen. *T. Araki* (7) fand sie im Harne von Tieren,

die er eine Zeitlang Kohlenoxyd atmen ließ. Er nimmt dabei an, daß das Auftreten von abnormen Bestandteilen im Harne bei der CO-Vergiftung auf Einwirkung des dabei stattgefundenen *Sauerstoffmangels* zurückzuführen ist, und daß Kohlenoxydvergiftung nichts anderes ist, als allmähliche Sauerstoffentziehung aus dem Organismus. Hier handelt es sich um eine Störung des Sauerstoffträgers: des Blutes, da der an CO gebundene Teil des Hämoglobins an der Sauerstoffaufnahme aus der Alveolarluft gehindert ist. Man könnte auch annehmen, daß eine spezifische Giftwirkung des Kohlenoxyds zu den abnormen Stoffwechselprodukten geführt hat; deshalb hatte *Araki* versucht, einen rein äußeren, mechanischen Sauerstoffmangel herbeizuführen, indem er in einer Luft atmen ließ, der er allmählich mechanisch den Sauerstoff immer mehr entzog. Es trat vermehrte Milchsäureausscheidung im Harne auf. Damit war seine Annahme bei der CO-Vergiftung bewiesen.

Bei der Strychninvergiftung von Fröschen fand *Marcuse* (8) im Harne Milchsäure und hat es so gedeutet, daß der Strychnintetanus an der vermehrten Milchsäureausscheidung schuld sei. Die Untersuchungen von *Spiro* (9) über die Milchsäureausscheidung im Harne bei Menschen mit starker Muskeltätigkeit und über die Milchsäure im Blute von Tieren, deren Muskel einige Zeit im Tetanus erhalten waren, schienen dieser Deutung besonders günstig. Strychnintetanus führt aber stets eine Störung der Respiration herbei, und es ist also bei Vergiftung mit Strychnin die starke Tätigkeit der Muskeln mit ungenügender Sauerstoffzufuhr kombiniert.

Der Versuch, die Milchsäurevermehrung bei der Giftwirkung durch vermehrte Muskeltätigkeit erklären zu wollen, versagt aber vollkommen bei der Curarevergiftung (*Araki*), bei welcher die Muskeln in möglichster Ruhe verharren. *Araki* fand nämlich bei der Vergiftung mit Curare und mit Strychnin bei Hühnern, Kaninchen und Hunden ebenfalls vermehrte Lactacidurie. *Cl. Bernard* (10) hat bei Curarevergiftung auch Glykosurie gefunden; *L. Senff* (11) hat durch CO-Atmung Diabetes erzeugt. Offenbar haben die genannten Autoren mit größeren Giftdosen gearbeitet, was zu einer tiefer gehenden Störung geführt hat. Es kam gar nicht bis zu den Abbauprodukten; die Störung der Zellfunktion konnte eine so hochgradige sein, daß letztere nicht einmal ausreichte, um hochwertigen Verbindungen, wie dem Traubenzucker, wenigstens einen Teil der in ihnen enthaltenen chemischen Energie abzugewinnen: der Körper verlor ihn im ganzen.

Araki (7) hat schon die Vermutung ausgesprochen (S. 370), daß *schwächerer Sauerstoffmangel* nur zur *Milchsäureausscheidung* führt, und daß *Zucker* erst bei *hochgradigem Sauerstoffmangel* auftritt.

Durch die Analogie in dem Verhalten der Milchsäure bei Zuständen von Sauerstoffmangel und bei der Avitaminose ist man geneigt, dies auf die Avitaminose zu übertragen. Demnach würde die Hauptstörung des avitaminösen Stoffwechsels in einem *Sauerstoffmangel mäßigeren Grades liegen*, wobei die Gewebe die Fähigkeit verloren haben, den ihnen zur Verfügung gestellten Sauerstoff in genügendem Umfange aufzunehmen.

Interessant sind noch, wegen der Ähnlichkeit mit diesem Verhalten, die Befunde von vermehrter Milchsäureausscheidung bei der Abkühlung von Säugetieren.

Araki (7) hatte diese Versuche an Säugetieren durch Bedecken mit Schnee oder Eintauchen in Eiswasser ausgeführt. Ebenso interessant muß es sein, zu hören, daß *Quinquaud* (13) bei abgekühlten Tieren eine hochgradige Sauerstoffanreicherung im Blute fand, die auf eine Herabsetzung der Verbrennungsvorgänge in den Geweben zurückgeführt wurde. *Spiro* fand bei Abkühlung eine Erhöhung des Quotienten C/N (siehe *Spiro* in *Neuberg*: Der Harn) ähnlich der Avitaminose. *Arnoldi* fand, daß vielfach bei Patienten mit verschiedenen Krankheitszuständen, bei denen der Harnquotient C/N hoch war, der Gaswechsel niedrig lag, und daß durch Insulin mit der Senkung des Quotienten der Gaswechsel in die Höhe ging. Es handelt sich hier um die Fälle, auf die *Bickel* in seinem Vortrage über Vitamine, Avitaminose und dysoxydative Carbonurie hingewiesen hat (16). Die Tatsache scheint dieselbe Bedeutung zu haben, wie der Befund von *Quinquaud* (13) über die Sauerstoffrückstauung im Blute bei der Abkühlung. *A. Fränkel* (14) fand ferner in Versuchen an Warmblütern, in denen die Versuchstiere entweder mit Kohlenoxyd vergiftet waren, oder der Sauerstoffmangel durch Verengerung der Trachealfistel, durch welche die Tiere atmeten, herbeigeführt war, eine Steigerung der Harnstoffausscheidung, die als Ausdruck einer gesteigerten Stickstoffausscheidung betrachtet werden konnte. Man konnte annehmen, daß der vermehrte Stickstoff im Harne Ammoniak angehören konnte, welches vermehrt ausgeschieden wurde, um die bei dem Sauerstoffmangel auftretende vermehrte Milchsäure zu neutralisieren. Einige Versuche, die von *Araki* angestellt worden waren, zeigten also tatsächlich eine Zunahme des Ammoniakgehaltes im Harne bei dem Vergleiche des Ammoniakgehaltes vor und nach der Herstellung des Sauerstoffmangels.

Auf die Bedeutung des Insulins soll hier nur ganz kurz und nur im Zusammenhang mit der Milchsäureausscheidung eingegangen werden. Wir haben gesehen, daß die Milchsäureausscheidung durch Insulindarreichung vermindert werden konnte. Wenn *Embden* (15) recht hat, indem er behauptet, „in der Milchsäure wäre noch bei weitem die Hauptmenge chemischer Energie vorhanden, die im Traubenzucker steckt", dann bedeutet die Verminderung der Milchsäureausscheidung durch das Insulin eine erhebliche Ersparnis für den Organismus. Leider hat das Insulin eine sehr vorübergehende Wirkung.

Zusammenfassend kann man die Resultate dieser Arbeit in folgenden Sätzen ausdrücken:

1. Bei der Avitaminose findet sich eine relativ vermehrte Milchsäureausscheidung durch den Harn.

2. Die Milchsäure bildet bloß einen Teil des bei dieser Krankheit gesteigerten dysoxydablen Harnkohlenstoffs, weil die absoluten Milchsäuremengen nicht ausreichen, um den gesamten erhöhten dysoxydablen Kohlenstoff zu liefern.

3. Die vermehrte Milchsäureausscheidung geht auf Darreichung von Insulin auf geringere Werte zurück, um nach Aufhören der Insulinwirkung wieder anzusteigen.

Aus den Befunden lassen sich folgende Schlüsse ziehen:

a) Die Stoffwechselstörung betrifft bei der Avitaminose vorwiegend den Kohlehydratstoffwechsel.

b) Es liegt eine Störung der oxydativen Phase des Kohlehydratstoffwechsels vor; ein „innerer" Sauerstoffmangel.

Zum Schluß will ich noch darauf hinweisen, daß unabhängig von mir Herr Dr. *Collazo*, wie ich von ihm hörte, im Laboratorium für experimentelle Pathologie in Paris (Prof. *Labbé*) ebenfalls bei avitaminösen Tieren die Milchsäurevermehrung im Harne und außerdem auch im Blute gefunden hat. Durch diese Bestätigung meiner Versuchsresultate wird deren Beweiskraft noch weiter gehoben. [*Anmerkung bei der Korrektur:* Eine kurze Mitteilung von *Collazo* über seine Versuche ist inzwischen erschienen (18)].

Literatur.

1) *A. Bickel*, Experimenteller Beweis für das Vorkommen „inneren Hungers", Klin. Wochenschr., 4. Jahrg., Nr. 12. — 2) *Chossat*, Recherches experiment. sur l'ination, Paris 1843, zitiert nach *Bickel*. — 3) *Morinaka*, diese Zeitschr. **133**, 1923. — 4) *Händel*, ebendaselbst **144**, 1924. — 5) *C. Neuberg*, Der Zuckerumsatz der Zelle, in *Oppenheimer*, Handb. d. Biochem., Erg.-Bd. **1913**, S. 569 bis 609 u. 2. Aufl. Band II, S. 459, 1924. — 6) *Fürth-Charnass*, diese Zeitschr. **26**, 199, 1910. — 7) *T. Araki*, Über die Bildung von Milchsäure und Glykose im Organismus bei Sauerstoffmangel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **15**, 453, 1891. — 8) *Markuse*, Pflügers Arch. **39**, 425. — 9) *Spiro*, Zeitschr. f. physiol. Chem. **1**, 111. — 10) *Cl. Bernard*, Leçon sur le diabète et la Glykosurie animale. Paris 1877. — 11) *L. Senff*, Über den Diabetes nach Kohlenoxydatmung. Dorpat 1869. — 12) *T. Araki*, Zeitschr. f. physiol. Chem. **16**, 453, 1882. — 13) *Quinquaud*, Journ. de l'anat. et de la physiol. **24**, 326, 1887. — 14) *A. Fränkel*, Virchows Arch. **67**, 273. — 15) *Embden*, diese Zeitschrift **45**, 45, 1912. — 16) *A. Bickel*, Das Wesen der Avitaminose, ebendaselbst **146**, 1924; Vitamine und Avitaminose und die dysoxydative Carbonurie, Medizinische Klinik 1925, Nr. 29; Zur Kohlenstoffbilanz bei der Avitaminose. Münch. med. Wochenschr. 1924, Nr. 46. — 17) A. *Bickel* und *O. Kauffmann-Cosla*, Über das Wesen und die Beeinflussung aglykosurischer Stoffwechselstörungen der N-freien kohlenstoffhaltigen Substanz durch Insulin. Ebendaselbst 1925, Nr. 25. — 18) *Collazo*, Zur Pathogenese der dysoxydativen Carbonurie. Deutsch. med. Wochenschr. 1925, Nr. 39.

Lebenslauf

Ich, Lilly Rosenwald, bin am 4. Oktober 1901 als Tochter des Arztes Dr. M. Rosenwald in Buzias, Ungarn (jetzt Rumänien), geboren.

Vom siebten Lebensjahre an hatte ich drei Jahre Privatunterricht und besuchte 1910 das Kloster zu Oravicza, Ungarn, von 1911 bis 1915 die Staatliche höhere Töchterschule zu Temesvar und von 1916 an ebenfalls das Gymnasium zu Temesvar, wo ich im Juli 1920 die Reifeprüfung abgelegt habe. Im September 1920 wurde ich in der Friedrich-Wilhelm-Universität zu Berlin immatrikuliert, wo ich nach fünf Semestern die ärztliche Vorprüfung bestand und mich weitere fünf Semester dem klinischen Studium widmete.